WORLD HEALTH ORGANIZATION
ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION 46422
ORGANISATION POUR L'ALIMENTATION ET L'AGRICULTURE

[LSHO] VBC/DS/85.71

ORIGINAL : ANGLAIS

FICHES D'INFORMATION SUR LES PESTICIDES

N° 71

THIRAME

CLASSIFICATION :

Usage principal : Fongicide

Autres usages : Répulsif et bactéricide

Groupe chimique : Dithiocarbamate

1. RENSEIGNEMENTS GENERAUX

1.1 NOMS COMMUNS : thirame (ISO); TMDT (URSS); thiuram (JMAF)

1.1.1 Identité :

UICPA : disulfure de bis (diméthyl-thio-carbamoyle)

CAS : tetramethylthioperoxydicarbonic diamide

N° CAS : 137-26-8

Formule brute : $C_6H_{12}N_2S_4$

Masse moléculaire : 240,4

Formule développée :

```
H3C       S     S      CH3
    \     ‖     ‖     /
     N - C - S - S - C - N
    /                     \
H3C                        CH3
```

1.1.2 Synonymes : Accelorator thiuram^R; Aceto TETD^R; Arasan^R; Cyuram^R; ENT 987; Ekagom^R; Faltitram^R; Fernacol^R; Fernasan^R; Fernide^R; Hermal^R; Hermat TMT^R; Heryl^R; Kregasan^R; Mercuram^R; Methyl thiuram; Methyl tuads; Nobecutan^R; Nomersan^R; Normersan^R; Panoram^R; Polyram ultra^R; Pomarsol^R; Pomasol^R; Puralin^R; Rezifilm^R; Royal TMTD^R; Sadoplon^R; Spotrete^R; SQ1489^R; Tersan^R; Thillate^R; Thiosan^R; Thiotex^R; Thiramad^R; Thirame^R; Thirasan^R; Thiurad^R; Thiuram; Thiuramyl^R; Thylate^R; Tirampa^R; Tiuram; Tiuramyl^R; TMTD; Trametan^R; Tripomol^R; TTD^R; Tuads^R; Tulisan^R; USAF B-30; USAF EK-2089; USAF P-5; Vancide^R; Vuagt^R; Vulcafor^R; Vulkacit MTIC^R.

1.2 DESCRIPTION GENERALE : Le thirame est un dithiocarbamate. C'est un fongicide possédant d'excellentes propriétés répulsives vis-à-vis des oiseaux et des mammifères, un poison du métabolisme dont la toxicité aiguë pour les mammifères est faible et un irritant de la peau. Il provoque de plus une intolérance à l'alcool. On l'emploie aussi dans l'industrie du caoutchouc pour favoriser la vulcanisation, comme accélérateur dans la fabrication des matières plastiques et comme désinfectant chimique dans les pansements secs à support plastique. Utilisé conformément au mode d'emploi, il n'est pas phytotoxique.

1.3 PROPRIETES

1.3.1 Propriétés physiques : Cristaux incolores et inodores; point de fusion = 155-156°C; densité (d^{20}) = 1,29. Le thirame n'est pas corrosif.

1.3.2 Solubilité : Dans l'eau : 30 mg/l à température ambiante. Faiblement soluble dans l'éthanol et dans l'éther; soluble dans l'acétone, le chloroforme, le benzène et le sulfure de carbone.

1.3.3 Stabilité : Le thirame se décompose facilement en milieu acide ou basique et en cas d'exposition prolongée à l'air, à la chaleur ou à l'humidité. Il brûle si on l'enflamme mais n'explose pas.

1.3.4 Tension de vapeur : Négligeable à température ambiante.

1.4 AGRICULTURE, HORTICULTURE ET SYLVICULTURE

1.4.1 Formulations courantes : Poudre mouillable à 30-900 g m.a./kg; suspension colloïdale à 500 g/l; poudre pour le traitement des semences à 600 g m.a./kg; poudre pour le traitement des feuilles à 10-700 g m.a./kg; granulés à 22,5-50 g/kg; préparation pour badigeonnage à 10 g m.a./l. Il existe également associé à des teneurs diverses au diméthylditiocarbamate de phénylmercure, au vert malachite, à l'acétate de phénylmercure, au γ-hexachlorure de benzène, au thiophanate et au Zinèbe. L'emploi des formulations contenant du mercure n'est plus autorisé dans de nombreux pays.

1.4.2 Espèces cibles : Peut s'employer comme répulsif contre les lapins, les souris, les cervidés, les oiseaux, les taupes et les écureuils et comme fongicide contre diverses maladies des plantes.

1.4.3 Mode d'utilisation : Comme répulsif pour animaux, il peut s'appliquer de diverses façons : à l'état pur, au moyen d'un pinceau sur la partie inférieure du tronc des arbres et au pied des plantes ornementales; dilué en pulvérisations sur les pépinières d'essences forestières et de plantes ornementales; dilué en trempage pour les paquets de plants à repiquer des espèces forestières, fruitières et ornementales. Dans ce cas, éviter que les racines soient en contact avec le produit et faire sécher les paquets suspendus tête en bas. Laisser bien sécher avant de planter. Ne pas l'utiliser comme répulsif sur les parties comestibles des plantes.

Le thirame peut s'employer comme fongicide pour le traitement des semences de nombreuses cultures vivrières. Dans ce cas, on l'applique sous forme de poudre ou de bouillie, après maturation des semences (les arachides sont traitées immédiatement après avoir été décortiquées). En pulvérisation il s'emploie pour le traitement du feuillage du pommier, du bananier et du pêcher, ainsi que sur les plants de céleri, de tomate, de fraisier et sur le gazon. En traitement foliaire, il est recommandé d'ajouter un mouillant adhésif; le thirame peut être appliqué également sur les bulbes et les tubercules de diverses plantes ornementales ou comestibles.

Il est compatible avec les insecticides et fongicides courants.

1.4.4 Effets non intentionnels : Le thirame n'est pas phytotoxique.

1.5 PROGRAMMES DE SANTE PUBLIQUE : Le thirame s'emploie comme désinfectant chimique dans la fabrication des pansements secs à support plastique, du caoutchouc vulcanisé et du matériel médical en matière plastique. Il a été utilisé aussi dans les aérosols et les savons antiseptiques et dans d'autres produits.

1.6 USAGE DOMESTIQUE : Le thirame est l'un des très nombreux produits utilisés comme fongicides pour l'intérieur et le jardin et comme répulsifs contre les animaux.

2. TOXICOLOGIE ET RISQUES

2.1 TOXICOLOGIE - MAMMIFERES

2.1.1 Voies d'absorption : Le thirame est absorbé rapidement au niveau des voies digestives, par la peau intacte et par inhalation de gouttelettes et de particules.

2.1.2 Mode d'action : Le thirame et les autres dithiocarbamates sont des poisons du métabolisme. Leurs effets toxiques aigus sont très semblables à ceux du sulfure de carbone, ce qui tend à confirmer que le métabolite commun à tous ces produits est à l'origine de leur toxicité. A l'appui de cette conclusion vient le fait que la plupart des dithiocarbamates de très faible toxicité sont peu absorbés et qu'une forte proportion du produit ingéré est excrétée sans modification dans les fèces. Le mode d'action exact est mal connu; il comporte une action intracellulaire des métabolites du sulfure de carbone qui entraîne des lésions des microsomes et du cytochrome P-450 accompagnées d'une activité hème oxygénase accrue. On a invoqué un grand nombre de facteurs dans l'étiologie des lésions intracellulaires, notamment l'inhibition de la monoamine oxydase, une anomalie du métabolisme de la vitamine B_6 et du tryptophane, et une déplétion cellulaire en zinc et en cuivre.

Contrairement au sulfure de carbone, le thirame provoque en outre un dysfonctionnement thyroïdien chez les vertébrés. On pense que cet effet résulte de la libération d'atomes de soufre dans les cellules des vésicules au cours du métabolisme, ce qui empêche la fixation de l'iode sur la tyrosine et finalement la synthèse de l'hormone thyroïdienne. Une dose unique provoque un dysfonctionnement passager; des doses répétées peuvent entraîner un goitre. Les autres enzymes cellulaires pourraient être touchées de la même façon.

Le thirame induit une intolérance à l'alcool semblable à celle que provoque le disulfirame (Antabuse) soit par inhibition de l'acétaldéhyde déshydrogénase, soit par formation d'un composé quaternaire avec l'éthanol.

2.1.3 Produits d'excrétion : Le métabolisme et l'excrétion du thirame n'ont pas été étudiés en profondeur, mais on peut s'en faire une idée grâce aux informations recueillies sur d'autres dithiocarbamates et notamment sur le disulfirame. La dégradation commence probablement dans le tube digestif où le composé d'origine est réduit en acide diméthyldithiocarbamique, absorbé rapidement, puis métabolisé par les enzymes hépatiques. Une partie de l'acide est excrétée sans modification sous forme de glycuronide. Une métabolisation plus poussée peut donner comme produits de dégradation de la diméthylamine et du sulfure de carbone. Chez le rat on ne retrouve dans le sang, sous forme de sulfure de carbone, qu'une faible partie de la dose administrée par voie orale (0,003 %). Il est hors de doute qu'une grande partie du composé initial peut être métabolisée en sulfure de carbone, la petite quantité retrouvée dans le sang ne représentant que la fraction de la dose initiale qui n'a pas été excrétée par la voie pulmonaire et qui n'est pas intervenue dans les réactions tissulaires.

Le diméthyldithiocarbamate peut aussi être dégradé en diméthylthiocarbamate, en ions sulfates et en formaldéhyde à la suite de réactions de méthylation et d'oxydation dans les tissus de l'organisme en général. L'acide diméthylthiocarbamique est excrété sous forme de glycuronide.

2.1.4 Toxicité, dose unique

DL_{50} orale :

Rat (M, F)	560 mg/kg de poids corporel
Rat (M, F)	630 mg/kg de poids corporel (en suspension à 20 % dans le propylène glycol)
Souris	1350 mg/kg de poids corporel
Lapin	210 mg/kg de poids corporel
Mouton	225 mg/kg de poids corporel

Les animaux tués par une dose orale unique ont montré diverses anomalies : hyperhémie et ulcérations localisées du tractus gastro-intestinal, foyers nécrotiques dans le foie et les tubules rénaux, démyélinisation en plaques et paralysie flasque ascendante. L'intoxication est caractérisée par une éosinopénie, une dépression, une adynamie et des convulsions de type clonique.

Toxicité cutanée : L'application unique de doses allant de 1000 à 2000 mg/kg de poids corporel chez le rat et de 500 à 1000 mg/kg de poids corporel chez le lapin n'a pas entraîné d'irritation de la peau ni d'autres effets toxiques. Chez le cobaye, on a constaté que le thirame est un irritant primaire de la peau. Voir 2.1.7 "Sensibilisation".

DL_{50} intrapéritonéale : Souris : 2,50 mg/kg de poids corporel.

L'espèce la plus sensible est probablement le lapin.

2.1.5 Toxicité, doses répétées

Orale : Voir paragraphes 2.1.6 (Etudes d'alimentation) et 2.1.7 (Cancérogénicité).

Cutanée : Des applications cutanées répétées à la dose de 50 mg/kg de poids corporel chez le lapin ne se sont pas montrées irritantes.

Accumulation du composé : Le thirame a la propriété de s'accumuler de façon notable dans l'organisme : pour 0,1-0,005 x DL_{50}, le coefficient d'accumulation est de 2,1 à 2,85.

2.1.6 Etudes d'alimentation

A court terme : Dans une étude d'alimentation de 80 jours chez le rat, on a constaté que la dose sans effet était de 5,0 mg/kg de poids corporel par jour chez le mâle et de 6,0 mg/kg de poids corporel chez la femelle. A partir de 20 mg/kg de poids corporel par jour, on a observé une alopécie en plaques chez quelques mâles et quelques femelles. A 67 mg/kg des femelles présentaient une paralysie et une atrophie des pattes postérieures.

Dans une étude d'alimentation de 13 semaines, des rats mâles ont reçu du thirame dans l'alimentation à la dose de 30, 58 et 132 mg/kg de poids corporel par jour. On a constaté une perte de poids et d'appétit. A la dose la plus forte on a observé une élévation de l'azote uréique sanguin, de l'ASAT et de l'ALAT, des signes de lésion testiculaire avec spermiogenèse atypique; 5 des 20 animaux du groupe soumis à cette dose sont morts dans les 13 semaines. A 58 mg/kg de poids corporel par jour on n'a noté qu'une élévation de l'azote uréique sanguin.

Dans une étude de 80 semaines, on a constaté que les rats mâles consommaient 5, 20 et 52 mg de thirame/kg de poids corporel par jour et les femelles 6, 26 ou 67 mg/kg de poids corporel par jour. A partir de 5 mg/kg chez les mâles et de 26 mg/kg chez les femelles, on a observé une perte de poids corporel et une baisse de la consommation d'aliments liées à la dose.

Aucun décès en rapport avec le traitement n'a été observé et des signes cliniques de toxicité modérée à sévère n'ont été notés que chez les femelles soumises à la dose la plus forte. Aucun autre effet indésirable n'a été constaté.

Dans une étude d'alimentation d'un an chez le chien, la dose sans effet a été évaluée à 4,0 mg/kg de poids corporel par jour.

A long terme : Dans une étude de deux ans sur le rat, on a constaté que la dose sans effet était voisine de 4,9 mg/kg de poids corporel par jour. A 2500 mg/kg la mortalité a été de 100 % en 17 semaines. A 300 et 1000 mg/kg on a observé une asthénie générale, une ataxie et parfois une paralysie mais aucun décès en rapport avec le traitement. Le thirame a provoqué une augmentation du nombre des épithéliomes spinocellulaires dans la thyroïde et des infiltrations graisseuses chez le mâle. On a noté une baisse de l'incidence des néphrites spontanées dans les deux sexes.

2.1.7 Etudes toxicologiques supplémentaires

Cancérogénicité : Le thirame est considéré comme un agent éventuellement tumorigène sans effet cancérogène connu. Il n'a modifié ni l'incidence ni la longueur de la phase de latence des tumeurs spontanées qui ont été observées également chez les rats témoins des diverses études d'alimentation décrites ci-dessus. De plus, aucun effet cancérogène manifeste n'a été mis en évidence chez la souris (C57 BL) ni après administration des plus fortes doses tolérées lors de deux études d'alimentation avec intubation qui ont duré respectivement 77 semaines et 5 semaines, ni après injection sous-cutanée d'une dose unique de 4,6 mg/kg de poids corporel.

En milieu gastrique simulé et en présence de nitrites, le thirame a donné de la N-nitrosodiméthylamine, dont les propriétés cancérogènes sont bien connues chez la souris, le rat, le lapin, le hamster et le cobaye. On ignore si cette transformation peut s'opérer in vivo dans des conditions d'alimentation normales.

Mutagénicité : Le thirame s'est révélé mutagène sur les souches TA1535 et TA100 de S. typhimurium sensibles à la substitution des bases; cet effet a disparu en présence de microsomes hépatiques du rat, de L-cystéine et de glutathion. La mutagénicité s'est manifestée également chez les souches TA1538 et TA98, mais seulement après activation métabolique, ainsi que dans des essais de recombinaison mitotique avec B. subtilis et chez des souris qui avaient reçu par voie orale 100 mg de produit/kg de poids corporel; dans ce dernier cas, il y a eu augmentation du nombre des aberrations chromosomiques dans les myélocytes.

Tératogénicité : Le thirame administré par voie orale à des doses élevées toxiques pour l'adulte s'est montré tératogène chez le rat (400 mg/kg de poids corporel du 6e au 15e jour de la gestation), chez la souris (250 mg/kg de poids corporel du 6e au 15e jour de la gestation) et chez le hamster (250 mg/kg de poids corporel au 7e ou au 8e jour de la gestation). La forme des anomalies observées chez le foetus n'était pas très bien définie; on soupçonne le retard de croissance d'être à l'origine de beaucoup d'entre elles. Chez le hamster, l'association du thirame et du DMSO a peut-être donné lieu à un effet de synergie. Chez la souris, l'administration concomitante de L-cystéine et de thirame a eu tendance à abolir l'effet tératogène de ce dernier.

Reproduction : Aux doses élevées toxiques pour l'adulte, on a constaté que le thirame avait un effet défavorable sur la reproduction et qu'il était embryotoxique chez la souris, le rat et le hamster. Dans une étude d'alimentation portant sur trois générations de rats, la dose de 100 mg/kg de poids corporel par jour n'a pas eu d'effet indésirable sur la reproduction ni sur le développement du foetus. Dans une étude sur le rat qui a porté sur une génération, l'administration de 50 mg de thirame par kg de poids corporel par jour du 16e jour de la gestation au 21e jour après la mise bas, a entraîné un retard de croissance et une baisse du taux de survie des jeunes. On a évité ces effets en confiant les jeunes à des mères allaitantes non traitées. Dans une étude d'inhalation chez le rat, une dose de 3,8 mg/m^3 d'air administrée six heures par jour, cinq jours par semaine pendant quatre mois et demi, a provoqué un dysfonctionnement de l'appareil reproducteur avec allongement du cycle oestral et baisse du taux de conception, de la fécondité et du poids foetal. Chez la souris, une dose de 132 mg/kg de poids corporel par jour administrée par voie orale pendant 13 semaines a rendu les mâles stériles et une dose de 96 mg/kg pendant 14 jours a retardé le cycle oestral. Ces effets indésirables ont disparu à l'arrêt du traitement.

Neurotoxicité : Des animaux tués par une dose orale unique de thirame présentaient une démyélinisation en plaques du système nerveux central, commençant par le cervelet et la moelle. Des rats ayant reçu 300 mg de thirame/kg de poids corporel par jour dans leur alimentation présentaient des convulsions clonico-toniques et des calcifications du cervelet, de l'hypothalamus et du bulbe rachidien. Dans une autre étude, sur 24 rattes qui avaient reçu 67 mg de thirame/kg de poids corporel par jour dans la nourriture pendant 80 semaines, huit ont développé des signes sévères de neurotoxicité et notamment d'ataxie et de paralysie ascendante; on a pu observer une dégénérescence des cylindraxes et la présence de macrophages dans le faisceau du nerf sciatique.

Métabolisme : Le thirame est un inhibiteur de nombreuses enzymes. Il entraîne l'accumulation d'acétaldéhyde dans la circulation après administration d'éthanol ou de paraldéhyde. In vitro, il inhibe la conversion de la dopamine en noradrénaline dans les préparations de coeur et de médullosurrénale. Il inhibe certaines réactions de déméthylation dans les microsomes hépatiques, réduit le niveau de cytochrome P-450 dans les microsomes et ralentit la synthèse des phospholipides. On a montré également qu'il exerce une action inhibitrice modérée sur les décarboxylases et chez le poisson sur les acétylcholinestérases musculaires.

Sensibilisation : On a constaté que le thirame est un irritant cutané primaire dont la valeur seuil chez le cobaye est de 5 % lorsqu'il est appliqué sous pansement occlusif pendant 24 heures. On a montré aussi dans une épreuve de maximisation sur le cobaye qu'il peut susciter une hypersensibilité de contact modérée.

2.1.8 Modifications de la toxicité : Chez les mammifères, les effets tératogènes et embryotoxiques du thirame sont neutralisés, en partie du moins, par l'administration simultanée de L-cystéine ou de glutathion. Avec le DMSO, l'effet tératogène est potentialisé.

2.2 TOXICOLOGIE - HOMME

2.2.1 Absorption : Le thirame peut être absorbé à partir du tractus gastro-intestinal, par la peau intacte et par inhalation de particules et de fines gouttelettes.

2.2.1 Dose dangereuse : Pas de renseignements sur les doses qui provoquent la maladie.

Dose unique : Le thirame a reçu le coefficient 4 dans l'échelle de toxicité (Gosselin); la dose létale orale pour l'homme est probablement comprise entre 50 et 500 mg/kg de poids corporel. Quelle que soit la voie d'absorption du thirame, l'alcool augmente sa toxicité et il est probablement à l'origine de la plupart des intoxications générales attribuées au thirame.

Doses répétées : Pas de renseignements. Par suite de la possibilité d'accumulation du thirame, il est probable que la dose dangereuse en cas d'exposition répétée est beaucoup plus faible que pour une exposition unique.

2.2.3 Observations faites sur des travailleurs soumis à une exposition professionnelle : De nombreuses études sur des travailleurs de l'industrie et de l'agriculture ont été publiées. On ne connaît qu'un très petit nombre de cas mortels d'intoxication générale par le thirame dans lesquels l'alcool n'a joué aucun rôle. Une sensibilité cutanée accrue sans relation avec la consommation d'alcool, que l'on croyait rare autrefois, se rencontre de plus en plus fréquemment, notamment dans les pays tropicaux en même temps que se développe l'utilisation du thirame.

Une étude réalisée dans l'industrie sur des sujets des deux sexes âgés de 20 à 50 ans et exposés au TMDT pendant plusieurs années a mis en évidence la fréquence des manifestations oculaires. Les premiers symptômes, larmoiement et photophobie, ont été temporaires; ils ont été suivis d'une conjonctivite chronique chez 14 % des patients examinés, d'une dilatation des vaisseaux rétiniens (34 %), d'une baisse de l'acuité visuelle, d'une adaptation plus lente à la vision de nuit et d'une diminution de la sensibilité cornéenne. Dans une autre étude, outre les manifestations oculaires, on a observé les divers troubles suivants : tachycardie, douleurs thoraciques, toux, épistaxis, lésions du derme, dystrophie myocardique, dysfonctionnement hépatique, asténie et goitre. Un seul cas d'épithélioma thyroïdien chez un sujet exposé au thirame a

été notifié. Nombreux sont les cas d'intoxication où une interaction du thirame et de l'alcool a été mise en cause, notamment chez les travailleurs agricoles et les employés chargés de la formulation. Les symptômes de ce type d'intoxication consistent en : maux d'estomac, nausée, vomissements, hypertension, hyperexcitabilité, trémulations, fièvre et lymphopénie modérée.

2.2.4 Observations faites sur la population générale : Le thirame étant utilisé dans la fabrication de nombreux articles en caoutchouc et en matière plastique (chaussures) et comme fongicide sur les terrains réservés aux loisirs (par exemple, les terrains de golf), les individus sensibles à ce produit ont souvent l'occasion d'y être exposés. On considère que le thirame est modérément allergène et qu'il faut plusieurs expositions pour provoquer une sensibilisation. Pour plus de détails, voir le paragraphe 4.1.5.

2.2.5 Observations faites sur des volontaires : Le thirame a été employé dans divers produits et savons médicamenteux. Dans les études qui ont été faites, les intoxications générales et les dermatites de contact ne se rencontrent que rarement. Voir le paragraphe 4.1.5 pour plus de détails. Des doses orales de 0,5 à 1,5 g/personne/jour administrées pendant plusieurs semaines ont été tolérées sans effet indésirable à condition que le sujet n'ait pas consommé d'alcool.

2.2.6 Incidents signalés : Rien n'a été publié sur d'éventuels cas d'intoxication volontaire avec le thirame. La plupart des victimes d'intoxications générales accidentelles imputables au thirame avaient aussi consommé de l'alcool. Dans presque tous les cas, malgré la gravité des symptômes qui justifiait une hospitalisation, le rétablissement a été complet en 3 à 4 jours et s'est déroulé sans incident. Dans un cas, un ouvrier a été pris de malaise après avoir mélangé des semences et du thirame avec une pelle pendant une dizaine d'heures et, malgré un traitement en milieu hospitalier, il est décédé quatre jours plus tard.

2.3 TOXICOLOGIE - AUTRES ESPECES

2.3.1 Poissons : Pas de renseignements.

2.3.2 Oiseaux : Le thirame est moyennement toxique pour la plupart des oiseaux; les effets toxiques aigus et chroniques sont semblables à ceux qu'on observe chez les mammifères. Chez les volailles, on a montré qu'il est tératogène et qu'il agit sur la physiologie et le comportement reproducteurs. L'effet semble plus intense sur les jeunes que sur les adultes.

DL_{50} orale :

Canard colvert	2800 mg/kg	de poids corporel
Faisan	673 mg/kg	" "
Agelaius phoenicus	300 mg/kg	" "
Moineau domestique	100 mg/kg	" "
Icteridés	100 mg/kg	" "

2.3.3 Autres espèces : Pas de renseignements.

3. A L'USAGE DES AUTORITES CHARGEES DU CONTROLE : RECOMMANDATIONS RELATIVES A LA REGLEMENTATION

3.1 DELIVRANCE

(Voir définition des classes de toxicité dans l'Introduction aux fiches d'information.)

Toutes formulations liquides à plus de 28 % : classe 3.

Autres formulations liquides : classe 4.

Toutes formulations solides à plus de 11 % : classe 4.

Autres formulations solides : classe 5.

3.2 TRANSPORT ET STOCKAGE

Formulations des classes 3 et 4 : Transporter et entreposer dans des récipients rigides, étanches et clairement étiquetés, tenus à l'écart des récipients contenant des aliments ou des boissons. Garder le produit sous clé, hors de la portée des personnes non autorisées et des enfants.

Formulations de classe 5 : Transporter et entreposer dans des récipients étanches, clairement étiquetés, placés hors de la portée des enfants et à l'écart des denrées alimentaires.

3.3 MANIPULATION

Formulations des classes 3 et 4 : On fournira des vêtements de protection (voir quatrième partie) aux ouvriers chargés de manipuler les concentrés. Ceux-ci devront pouvoir se laver à proximité du lieu de manipulation. Il sera interdit de manger, de boire et de fumer pendant la manipulation et avant de s'être lavé, une fois celle-ci terminée. On assurera une bonne ventilation.

Formulations entrant dans la classe 5 : Aucune précaution spéciale n'est nécessaire en dehors des précautions d'usage pour la manipulation de tout produit chimique. On assurera une bonne ventilation.

3.4 ELIMINATION ET/OU DECONTAMINATION DES RECIPIENTS

S'il n'est pas décontaminé, le récipient sera soit brûlé, soit rendu inutilisable puis enfoui profondément dans le sol. On veillera à éviter toute contamination ultérieure des sources d'eau. Il est possible de décontaminer le récipient (pour la méthode, voir paragraphe 4.3 et quatrième partie). Les récipients décontaminés ne seront pas employés à d'autres usages.

3.5 SELECTION, FORMATION ET SURVEILLANCE MEDICALE DES TRAVAILLEURS

Formulations entrant dans les classes 3 et 4 : Il est souhaitable de procéder à un examen médical d'embauche. Les travailleurs souffrant d'une maladie hépatique ou rénale évolutive devront éviter tout contact avec le composé. Il est souhaitable de doser la cholinestérase lors de la visite d'embauche et régulièrement par la suite. Il est indispensable d'enseigner aux travailleurs les techniques permettant d'éviter le contact avec le composé et de les informer de la nécessité absolue de s'abstenir d'alcool avant et après la manipulation du thirame.

Formulations de classe 5 : Il est indispensable d'attirer l'attention du personnel sur la nécessité de réduire au minimum le contact avec le composé et sur les dangers qui résultent de la consommation d'alcool avant et après la manipulation du thirame.

3.6 REGLEMENTATION COMPLEMENTAIRE EN CAS D'EPANDAGE PAR AERONEF

Toutes formulations : Le pilote et les chargeurs doivent recevoir une formation spéciale sur les méthodes d'épandage et la reconnaissance des premiers symptômes d'intoxication. Si l'on fait appel à des signaleurs, ceux-ci devront porter une combinaison, un masque et un chapeau à larges bords et se placer hors de la zone de retombée des gouttelettes.

3.7 ETIQUETAGE

Formulations des classes 3 et 4 : avertissement minimal :

"DANGER - POISON"

(Tête de mort sur deux tibias)

Le thirame est un dithiocarbamate; c'est un poison du métabolisme dont la toxicité aiguë est faible, mais qui peut avoir des effets toxiques à long terme. C'est un irritant primaire : éviter tout contact avec la peau et les yeux. L'inhalation ou l'ingestion de particules ou de gouttelettes peuvent être fatales. Pour manipuler le produit, porter des gants protecteurs, un vêtement protecteur propre et un masque anti-poussières (pour particules de 3 µ de diamètre). Prendre un bain immédiatement après le travail. Veiller à ce que les récipients soient fermés et entreposés sous clé. On se débarrassera des récipients vides de telle façon que tout risque de contact accidentel soit impossible. Maintenir le produit hors de la portée des enfants et à l'écart des denrées alimentaires, des aliments pour animaux et de leurs récipients. Assurer une bonne ventilation pendant l'utilisation. En cas de contact, enlever immédiatement les vêtements souillés et laver la peau soigneusement à l'eau et au savon; en cas de projection dans les yeux, laver à grande eau pendant un quart d'heure. En cas d'empoisonnement, appeler un médecin. Ne pas consommer d'alcool pendant au moins dix jours. Il n'existe pas d'antidote spécifique, le traitement doit être symptomatique.

Formulations de la classe 5 : avertissement minimal : Cette formulation contient du thirame et peut provoquer un empoisonnement en cas d'ingestion. Garder le produit hors de portée des enfants et à l'écart des denrées alimentaires, des aliments pour animaux et des récipients destinés aux aliments. Assurer une bonne ventilation pendant l'utilisation. Eviter de consommer de l'alcool avant et après la manipulation.

3.8 RESIDUS DANS LES DENREES ALIMENTAIRES

Limites de résidus : La réunion conjointe FAO/OMS sur les résidus de pesticides a recommandé des limites de résidus.

4. PREVENTION DE L'INTOXICATION CHEZ L'HOMME ET PREMIERS SOINS

4.1 PRECAUTIONS A PRENDRE LORS DE L'UTILISATION

4.1.1 Généralités : Le thirame est un dithiocarbamate dont la toxicité aiguë est faible, mais il peut avoir un effet toxique à long terme. Outre sa toxicité propre, il provoque une intolérance à l'alcool semblable à celle qu'induit l'Antabuse (disulfirame), un dithiocarbamate apparenté. Il peut être absorbé à partir du tractus gastro-intestinal, par inhalation de fines gouttelettes ou de particules et par la peau intacte. C'est un irritant primaire : éviter tout contact avec la peau et les yeux. Les projections sur la peau et dans les yeux seront lavées immédiatement à grande eau. Il est indispensable d'assurer une bonne ventilation.

4.1.2 Fabrication et formulation

TLV : (ACGIH) 5 mg/m^3.

On n'essaiera pas de confectionner des formulations sans l'avis du fabricant. Bien que le produit soit peu volatil, on éliminera les vapeurs et les poussières, de préférence par des moyens mécaniques. Le port d'un équipement de protection et d'un masque respiratoire autonome est indispensable, de même qu'une bonne ventilation.

4.1.3 Ouvriers mélangeurs et applicateurs : Prendre soin d'éviter tout contact du produit avec la bouche ou les yeux lors de l'ouverture des récipients ou du mélange. Maintenir une

bonne ventilation pendant la manipulation et porter un masque respiratoire autonome, une combinaison et des gants. En l'absence de mélangeur mécanique, utiliser une palette de longueur appropriée. Lors de l'application, éviter de travailler dans le brouillard de pesticide et éviter tout contact du composé avec la bouche. Laver immédiatement à grande eau les éclaboussures sur la peau ou les yeux. Avant de manger, de boire ou de fumer, se laver les mains et tout autre endroit exposé.

4.1.4 Autres travailleurs associés à la manipulation du pesticide (y compris les signaleurs dans les opérations aériennes) : Les personnes exposées au thirame et associées à son épandage observeront les précautions décrites au paragraphe 4.1.3 : "Ouvriers mélangeurs et applicateurs".

4.1.5 Autres personnes susceptibles d'être atteintes : Si l'épandage est exécuté correctement et si les mises en garde relatives à l'emploi sont appropriées, la population générale ne devrait pas être exposée à des quantités dangereuses de thirame. Les mises en garde concernant l'utilisation sont capitales : il existe des rapports faisant état d'intoxications par contact chez des sujets sensibles qui ont été exposés au produit à la suite d'un épandage correctement effectué sur des cultures horticoles ou de l'utilisation prolongée d'articles en caoutchouc vulcanisé ou en matière plastique contaminés par le thirame au cours de leur fabrication.

4.2 PENETRATION DANS LES ZONES TRAITEES

Les personnes non protégées seront tenues à l'écart des zones traitées jusqu'à ce que la solution pulvérisée ait séché.

4.3 DECONTAMINATION DES RECIPIENTS ET NEUTRALISATION DU PRODUIT REPANDU

Le produit restant dans les récipients sera dissout dans un solvant combustible (alcool, benzène, etc.) et brûlé dans un four. On peut décontaminer les récipients vides en les rinçant deux ou trois fois avec un solvant combustible que l'on brûlera ensuite. On fera un dernier rinçage avec une solution d'hypochlorite de calcium à 15 % qu'on laissera toute la nuit dans le récipient; le produit du rinçage sera neutralisé et versé dans une fosse profonde ou dans le réseau d'évacuation des eaux usées avec une grande quantité d'eau. Porter des gants montants imperméables pendant cette opération. Les récipients décontaminés ne seront pas employés à d'autres usages. Le produit répandu sera éliminé par lavage avec une solution d'hypochlorite de calcium à 15 % puis rinçage à grande eau. Neutraliser le liquide de rinçage et l'évacuer dans une fosse profonde ou un égout avec beaucoup d'eau.

4.4 PREMIERS SOINS

4.4.1 Symptômes précoces d'intoxication : Les premiers symptômes peuvent consister en : vertiges, confusion, somnolence, léthargie, ataxie, céphalées ou coma; nausées, vomissements, diarrhée et douleurs gastriques; asthénie musculaire et paralysie ascendante; paralysie respiratoire, rash cutané et irritation oculaire.

4.4.2 Traitement avant examen du sujet par un médecin : Le sujet doit cesser immédiatement de travailler, enlever tous les vêtements contaminés et laver les parties atteintes, peau ou cheveux, à l'eau et au savon. En cas de projection dans les yeux, laver à grande eau pendant dix à quinze minutes. Si le composé a été ingéré et si le sujet est conscient et n'a pas déjà vomi, provoquer le vomissement. Si nécessaire pratiquer la respiration artificielle, de préférence par des moyens mécaniques. Eviter que le sujet ne consomme de l'alcool ou ne soit en contact avec ce produit. Appeler immédiatement un médecin, apporter au malade un traitement de soutien et le transférer dès que possible dans un établissement hospitalier.

5. A L'USAGE DU PERSONNEL MEDICAL ET DE LABORATOIRE

5.1 DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT DES INTOXICATIONS

5.1.1 Généralités : Le thirame est un dithiocarbamate employé comme pesticide; sa toxicité aiguë est faible, mais il peut avoir certains effets à long terme (mutagénicité, tératogénicité et tumorigénicité). On l'emploie dans l'industrie comme agent antifouling et il intervient dans divers procédés de fabrication. Il est absorbé par la voie digestive, par inhalation de particules ou de gouttelettes et par la peau intacte. Le thirame induit une intolérance vis-à-vis de l'alcool, semblable à celle que provoque l'Antabuse (disulfirame).

5.1.2 Signes et symptômes : Les symptômes d'intoxication comprennent : nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée, anorexie et perte de poids; céphalées, léthargie, vertiges, ataxie, confusion, somnolence et coma; disparition des réflexes tendineux; hypotonie initiale évoluant vers la paralysie flasque (syndrome de Landry); paralysie respiratoire; dermatite sévère et inflammation oculaire.

5.1.3 Examens de laboratoire : Par suite d'une métabolisation et d'une excrétion rapides, il est en général impossible de détecter le thirame dans le sang. La présence des métabolites du thirame et de l'acide xanthurénique dans l'urine peut confirmer l'ingestion du produit mais ne reflète pas nécessairement l'ampleur de l'intoxication. Les épreuves cutanées sont parfois utiles pour déceler une sensibilisation vis-à-vis de ce produit. Ne pas attendre les résultats du laboratoire pour commencer le traitement.

5.1.4 Traitement : Il n'existe pas d'antidote spécifique; administrer un traitement symptomatique et aider le malade par un traitement de soutien. En cas d'intoxication par contact, enlever tous les vêtements souillés et laver les parties atteintes, peau ou cheveux, à l'eau et au savon; en cas de projection dans les yeux, laver à grande eau pendant dix à quinze minutes. Si le produit a été ingéré et si le patient est conscient et n'a pas déjà vomi, provoquer le vomissement, de préférence avec du sirop d'ipéca. Garder le patient en observation en prêtant attention notamment aux signes de perte de conscience et/ou de dépression respiratoire. Si de tels signes surviennent, procéder immédiatement à un tubage gastrique avec aspiration et lavage d'estomac. Le lavage avec une solution isotonique de bicarbonate de sodium sera suivi de l'introduction par tubage de charbon actif, afin de limiter l'absorption par l'organisme du thirame qui pourrait être encore présent dans le tube digestif. Si le thirame, par ses propriétés irritantes, n'a pas déjà accéléré le péristaltisme, administrer un purgatif léger (sulfate de magnésium). L'administration par voie intraveineuse de glucose et d'acide ascorbique (0,2 g/min, jusqu'à un gramme au total) peut accélérer l'excrétion du thirame qui a été absorbé et n'a pas encore agi. Si nécessaire, assurer la respiration artificielle, de préférence par des moyens mécaniques. Dans les situations extrêmes, si le patient est inconscient ou souffre de détresse respiratoire, on emploiera l'oxygénothérapie. Le patient évitera les graisses, les huiles et les solvants des lipides, susceptibles d'augmenter l'absorption; il supprimera en outre la consommation d'éthanol sous toutes ses formes pendant au moins trois semaines.

5.1.5 Pronostic : Si le sujet survit aux effets toxiques aigus du composé, ses chances de guérison totale sont excellentes.

5.1.6 Références à des cas déjà signalés :

Benzugli, U. P. et al. (1976) Vrach Delo, 3; 142-145

Gunther, W. W. (1970) Med. J. Aust., 1; 1177

Hamada, T. & Horiguchi, S. (1977) Sangyo Igaku, 19(3); 112-118

Krupa, A. et al. (1971) Med. Wiejsk, 6; 29-31

Marcinkowski, T. & Manikowski, W. (1973) Med. Pracy., 24; 91-95

Olefir, A. I. (1976) Vrach Delo, 2; 105-109

Reinl, W. (1966) Arch. Toxikol., 22; 12-15

Shelly, W. B. (1964) JAMA, 188; 89-92

Telintum, J. & Nater, J. P. (1974) Dermatologic (Basel), 148(1); 42-44

Tanaka, S. et al. Toxicol. Res. Directory, 5(8), 1980

Verkagen, A. (1974) Trans St. John's Hosp. Dermatol. Soc., 60(1); 86-90

Verzhanski, P. S. (1976) Gumoral'n Regul. Rodovoi Deyat. Lech. Ee Narushenii; 88-91

5.2 METHODES DE SURVEILLANCE

Il n'existe pas de méthode pratique pour déterminer le degré d'exposition avant l'apparition des symptômes.

5.3 METHODES DE LABORATOIRE

5.3.1 Recherche et dosage du composé :

CIPAC Handbook (1970) Vol. 1; 672

Butler, L. C. & Staiff, D. C. (1978) J. Agric. Food Chem., 26(11); 295-296

Guslafssen, K. H. & Thompson, R. A. (1981) J. Agric. Food Chem., 29(4), 729-732

Muzhanovsky, Y. E. et al. (1979) Farm. Zh. (Kiev), (2); 54-57

Smith, R. M. et al. (1981) Analyst (Londres), 106-1254; 129-134

5.3.2 Autres épreuves en cas d'intoxication :

Sedokur, L. K. & Luk'yanchuck, D. (1976) Xanthurenic aciduria as a specific test for dithiocarbamate intoxication. Gig. Tr. Prof. Zabol., 2; 55-56

Kashevich, L. M. (1975), Rheohepatography in the diagnosis of toxicochemical lesions of the liver in persons dealing with TMTD., Gig. Tr. Prof. Zabol., 6; 16-19

= = =